

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **09157268 A**

(43) Date of publication of application: **17.06.97**

(51) Int. Cl.

C07D311/36

(21) Application number: **07345118**

(22) Date of filing: **08.12.95**

(71) Applicant: **NIPPON KAYAKU CO LTD**

(72) Inventor: **KUNIKATA KENJI
FUKUNAGA KATSUHISA**

(54) **PRODUCTION OF 7-HYDROXYISOFLAVONE
AND ITS PURIFICATION**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain 7-hydroxyisoflavone useful as an intermediate for osteoporosis medicines, etc., in a high purity and in a high yield without largely generating by-products by reacting dihydroxyphenylbenzylketone with methyl orthoformate, etc., in the presence of a base.

SOLUTION: 2,4-Dihydroxyphenylbenzylketone is reacted with methyl orthoformate, propyl orthoformate or isopropyl orthoformate in the presence of a base such as piperidine, morpholine or pyrrolidine in a reaction organic solvent to obtain the 7-hydroxyisoflavone. 7-Propoxyisoflavone, 7-ethoxyisoflavone and

7-methoxyisoflavone contained in the 7-hydroxyisoflavone as by-products are heated and mixed with an alcohol such as methanol, left, and subsequently subjected to the separation of the supernatant or the filtration of the mixture at 20-50°C to purify the 7-hydroxyisoflavone by removing by-products.

COPYRIGHT: (C)1997,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-157268

(43) 公開日 平成9年(1997)6月17日

(51) Int.Cl.⁶
C 0 7 D 311/36

識別記号 庁内整理番号

F I
C 0 7 D 311/36

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数5 FD (全5頁)

(21) 出願番号 特願平7-345118

(22) 出願日 平成7年(1995)12月8日

(71) 出願人 000004086

日本化薬株式会社
東京都千代田区富士見1丁目11番2号

(72) 発明者 国方 賢治

埼玉県大宮市宮原町1-184-23 フミ
ユ大宮ハイライズ 1-211

(72) 発明者 福永 克久

埼玉県上尾市瓦葺2716尾山台団地5-4-302

(54) 【発明の名称】 7-ヒドロキシイソフラボンの製造方法及びその精製方法

(57) 【要約】

【課題】 高純度の7-ヒドロキシイソフラボンを高収率で容易に製造する方法を確立する。

【解決手段】 塩基の存在下、2, 4-ジヒドロキシフェニルベンジルケトンとオルト蟻酸メチルエステル、オルト蟻酸プロピルエステル、あるいは、オルト蟻酸イソプロピルエステルと縮合して7-ヒドロキシイソフラボンを得る。

【特許請求の範囲】

【請求項1】塩基の存在下、2，4-ジヒドロキシフェニルベンジルケトンとオルト蟻酸メチルエステル、オルト蟻酸プロピルエステル又はオルト蟻酸イソプロピルエステルを反応させることを特徴とする7-ヒドロキシイソフラボンの製造方法。

【請求項2】塩基がピペリジン、モルホリン、ピロリジンである請求項1記載の7-ヒドロキシイソフラボンの製造方法。

【請求項3】有機溶剤を反応媒体として使用する請求項1乃至2のいずれか一項に記載の7-ヒドロキシイソフラボンの製造方法。

【請求項4】塩基の存在下、2，4-ジヒドロキシフェニルベンジルケトンとオルト蟻酸アルキルエステルを反応させて得られた粗7-ヒドロキシイソフラボン中に副反応物として存在する7-プロポキシイソフラボン、7-エトキシイソフラボン、または、7-メトキシイソフラボンを除去する精製方法において、アルコール類で加熱攪拌後、静置後上澄み液の分離、あるいは、濾過を20～50℃の範囲で行うことを特徴とする7-ヒドロキシイソフラボンの精製方法。

【請求項5】アルコール類がメタノールである請求項4記載の精製方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は骨粗鬆症の治療薬であるイブリフラボン（7-イソプロポキシイソフラボン）の中間体である7-ヒドロキシイソフラボンの製造方法及びその精製方法に関する。

【0002】

【従来の技術】7-ヒドロキシイソフラボンの製造方法としては、ジメチルフォルムアミドあるいはイソプロピルアルコールを反応媒体として、モルホリンの存在下、2，4-ジヒドロキシフェニルベンジルケトンとオルト蟻酸エチルエステルを縮合して製造する方法（特表平4-507085）が知られている。この方法は副生成物として、7-エトキシイソフラボンが生成するが、7-ヒドロキシイソフラボンをイソプロピル化して、製薬原体である7-イソプロポキシイソフラボン（イブリフラボン）を製造する時、製品中に、7-エトキシイソフラボンが混入する。7-イソプロポキシイソフラボンから、7-エトキシイソフラボンを除くことは、極めて困難である。そのため、7-ヒドロキシイソフラボンから、7-エトキシイソフラボンを除く検討がなされている。上記の特許では、トルエン中で7-ヒドロキシイソフラボンに、炭酸カリウムを作用させ、生成する7-ヒドロキシイソフラボンのカリウム塩を析出させて、（トルエンに7-エトキシイソフラボンを溶解させることで）、分離を行っている。また、反応生成物より、溶剤を適量、留去し、メタノール、クロロフォルムを加

え、強く冷却することを提案している。しかし、7-ヒドロキシイソフラボンはトルエンに溶け難く、炭酸カリウムを用いての反応もスムーズに進行しない。このようにメタノール、クロロフォルムで処理する方法も、充分、7-エトキシイソフラボンを除去できない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】以上のように、従来の製造方法では、除去しにくい副生成物の生成に伴い、工業的に安価に製造できるものではないので、安価な製造方法の確立が望まれていた。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者は、7-ヒドロキシイソフラボンを製造するにあたり、イソプロピルアルコールを反応媒体として、モルホリンの存在下、2，4-ジヒドロキシフェニルベンジルケトンとオルト蟻酸エステルを縮合して目的物を製造する方法を鋭意検討した結果、

- 1) オルト蟻酸エステルとして、オルト蟻酸メチルエステルを用いた場合、得られた7-ヒドロキシイソフラボンにイソプロピルプロマイドを反応させ、7-イソプロポキシイソフラボンを製造すると、7-イソプロポキシイソフラボン中に、精製に困難な不純物が含まれないこと
 - 2) オルト蟻酸エステルとして、オルト蟻酸メチルエステルを用いた場合、得られた7-ヒドロキシイソフラボン中に、7-メトキシイソフラボンを含むが、このものは容易に除去出来ること、また、7-イソプロポキシイソフラボンからも、除去できること
 - 3) オルト蟻酸エステルとして、オルト蟻酸プロピルエステルを用いた場合、得られた7-ヒドロキシイソフラボン中に、7-プロポキシイソフラボンを含むが、7-エトキシイソフラボンと比較して格段に容易に除去できること
 - 4) オルト蟻酸エステルとして、オルト蟻酸エチルエステルを用いた場合でも、反応中、生成した7-ヒドロキシイソフラボンが、過飽和の状態にさらされないように、反応中、冷却及び又は、種晶の添加により、随時結晶を析出させ、攪拌状態をスムーズにすることにより、7-エトキシイソフラボンの生成を抑えることができること
 - 5) 反応系より取り出した粗生成物に、アルコール類、特にメタノールを加え、熱時の充分な攪拌後、熱時濾過、あるいは熱時静置後の上澄み液の分離により、副生成物を除去することができること
- を見だし、本発明を完成した。また、上記特許の実施例でメタノール、クロロフォルムを使用した例があるが、いずれも0℃以下まで冷却して、取り出しており、該副生成物の除去効果が見られない。又、同特許には熱時濾過、熱時分離についても、記述されていない。種々の有機溶剤で再結晶による精製も試みたが、いずれも、該

副生成物の除去効果がなく、精製収率が低く、また、熱時、着色する等、問題が多いが、アルコール類で熱時洗浄することにより、精製できることは、全く予想外のことである。

【0005】即ち、本発明は

(1) 塩基の存在下、2, 4-ジヒドロキシフェニルベンジルケトンとオルト蟻酸メチルエステル、オルト蟻酸プロピルエステル又はオルト蟻酸イソプロピルエステルを反応させることを特徴とする7-ヒドロキシイソフラボンの製造方法

(2) 塩基がピペリジン、モルホリン、ピロリジンである前項(1)記載の7-ヒドロキシイソフラボンの製造方法

(3) 有機溶剤を反応媒体として使用する前項(1)乃至(2)のいずれか一項に記載の7-ヒドロキシイソフラボンの製造方法

(4) 塩基の存在下、2, 4-ジヒドロキシフェニルベンジルケトンとオルト蟻酸アルギルエステルを反応させて得られた粗7-ヒドロキシイソフラボン中に副反応物として存在する7-プロボキシイソフラボン、7-エトキシイソフラボン、または、7-メトキシイソフラボンを除去する精製方法において、アルコール類で加熱攪拌後、静置後上澄み液の分離、あるいは、濾過を20~50℃の範囲で行うことを特徴とする7-ヒドロキシイソフラボンの精製方法

(5) アルコール類がメタノールである前項(4)記載の精製方法に関する。

【0006】

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。

(製造方法の説明) まず、本発明の第一発明である製造方法について説明する。本製造方法においてオルト蟻酸エステルとしては、イソプロピルエステル、プロピルエステル又はメチルエステルを使用する。オルト蟻酸エステルの使用量は、2, 4-ジヒドロキシフェニルベンジルケトン(以後PBZKと略称)に対し、1~50モル比、好ましくは、1~20モル比、特に好ましくは、1~6モル比である。本発明では塩基を使用するが、使用しうる塩基の例としては、脂肪族、芳香族、脂環型、複素環型第2級アミン及び/又は第3級アミンが挙げられ、それらの具体例としては、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、ピペラジン、ピリジン、ピラジン、キノリン等が挙げられる。塩基の使用量は、PBZKに対し、0.01~20モル比、好ましくは0.1~5モル比、特に好ましくは、0.2~2モル比である。反応温度は、50~200℃、好ましくは、70~150℃、特に好ましくは、80~110℃である。反応時間は、1~30時間、好ましくは、3~15時間、特に好ましくは、5~10時間である。また、反応媒体として、有機溶剤を用いても良い。使用しうる有機溶剤の例として

は、ジメチルフォルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶剤、イソプロピルアルコール、エチルアルコール、メチルアルコール等のプロトン性極性溶剤、ベンゼン、トルエン、キシレン等の非極性溶剤、クロルベンゼン、ジクロルベンゼン等の芳香族クロル化物が挙げられる。有機溶剤の使用量は、PBZKに対し、0~20倍(cc/g)、好ましくは、0~5倍(cc/g)、特に好ましくは、0~2倍(cc/g)である。用いた溶剤がイソプロピルアルコールの場合は特に、0~1倍(cc/g)が好ましい。反応の進行に伴い、アルコール類が生成するが、随時留去しても良いし、留去しなくても良い。反応溶剤の有無、種類、量によっても異なるが、生成した7-ヒドロキシイソフラボンは、反応の進行に伴い、過飽和になるので、過飽和にならないよう、反応温度を少し下げたり、種晶を加えたりして、随時、結晶が析出するようにしても良い。冷却しすぎると、反応が進行しにくくなるので、反応生成物が析出してしまった場合は、溶液

ない程度に温度を上げて行ってもよい。

【0007】(生成物の取り出し) 反応が終了したなら、過剰のオルト蟻酸エステル、過剰の塩基、反応媒体として用いた有機溶剤等を減圧留去しても良い。反応液に、アルコール類、例えば、イソプロピルアルコール、エチルアルコール、メチルアルコール特にメチルアルコールを加える。アルコール類の量はPBZKに対し、0.1~30倍(cc/g)、好ましくは0.5~3倍(cc/g)、特に好ましくは0.7~1.5倍(cc/g)に加え、10℃~還流温度、好ましくは20℃~還流温度、特に好ましくは、30℃~還流温度で0.1分~10日間、好ましくは10分~2日間、更に好ましくは、20分~20時間、特に好ましくは、30分~10時間、充分な攪拌後、静置して、上澄み液を抜き出すか、濾過する。反応系には、イソプロピルアルコール、エチルアルコールが存在しているので、新たにアルコール類を加えることなく上記操作を行っても良い。反応液のアルコール類による温度処理条件を次に具体的に述べる。低温で低攪拌速度でおこなってもよいが、副生成物を抽出するのに時間がかかるので、還流下、10~30分、強攪拌を行い、10分~5時間、好ましくは、30分~3時間かける。その後、10~50℃、好ましくは、30~40℃に冷却、同温度で、10分~3日間、好ましくは、30分~24時間、特に好ましくは、1~2時間攪拌後、静置、上澄み液を抜き出す。あるいは、濾過する。濾過ケーキは、アルコール類で洗浄する。洗浄アルコールの量は、原料PBZKに対し、0.1~5倍(cc/g)、好ましくは、0.5~3倍(cc/g)である。

【0008】(精製方法) 次に本願第2発明の精製方法について説明する。本発明の精製方法において使用しうるアルコール類としては、イソプロピルアルコール、エ

チルアルコール、メチルアルコール等の低級アルコールが挙げられる。特に、メチルアルコールが好ましい。これらのアルコール類に酢酸エチル、酢酸ブチル、プロピオン酸エチル、プロピオン酸ブチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、アセトニトリル等のニトリル類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素等を混合して用いても良い。塩基の存在下、2, 4-ジヒドロキシフェニルペンジルケトンとオルト蟻酸アルキルエステルを反応させて得られた粗7-ヒドロキシイソフラボンの乾燥品、あるいは、未乾燥品に、アルコール類を、乾燥換算で7-ヒドロキシイソフラボンに対し、1~30倍(cc/g)、好ましくは、2~10倍(cc/g)、特に好ましくは、3~7倍(cc/g)を加え、常圧あるいは加圧下で、20~150℃、好ましくは、30~100℃で、0.1分~10日間、好ましくは10分~2日間、更に好ましくは、20分~20時間攪拌処理し、20~

50℃、好ましくは30~50℃で静置、上澄み液を抜き出すか、濾過する。次に上記のアルコール類による最も最適な処理条件を述べる。常圧、あるいは加圧下で60~150℃、好ましくは、60~100℃で10分~10時間、好ましくは、30分~5時間、特に好ましくは、1~3時間攪拌し、10分~5時間、好ましくは、30分~3時間かけて、20~50℃、好ましくは、30~40℃に冷却。同温度で10分~3日間、好ましくは、30分~24時間、特に好ましくは、1~2時間攪拌後、静置、上澄み液を抜き出す。あるいは、同温度で濾過する。濾過ケーキは、アルコール類で洗浄する。洗浄用アルコール類の量は、精製前の乾燥換算7-ヒドロキシイソフラボンに対し、0.1~5倍(cc/g)、好ましくは、0.5~3倍(cc/g)である。7-ヒドロキシイソフラボンの純度はHPLC(高速液体クロマトグラフィー)で容易に測定出来る。

【0009】

【実施例】実施例によって本発明を更に具体的に説明するが、本発明がこれらの実施例のみに限定されるものではない。

【0010】実施例1

攪拌器、温度計、塩化カルシウム管、還流冷却器を備えた200ccの4口フラスコに、イソプロピルアルコール25cc、PBZK30g(0.132モル)、オルト蟻酸イソプロピルエステル30.8g(0.162モル)、モルホリン2.4ccを加え、80~90℃で7時間攪拌した。次にメタノール30ccを加え、還流下、30分攪拌し、約1時間かけて、10℃に冷却、同温度で1時間攪拌後、減圧濾過。メタノール70ccで洗浄。50℃で熱風乾燥し、7-ヒドロキシイソフラボン28.3g(収率90.1%、融点215℃、HPLC面積純度(以下同じ)99.6%)を得た。得られた7-ヒドロキシイソフラボンを用いて7-イソプロボキ

シイオソフラボンを合成したところ、HPLC純度99.95%で目的物が得られ、原料に由来する副生成物は検出出来なかった。

【0011】実施例2

攪拌器、温度計、塩化カルシウム管、還流冷却器を備えた200ccの4口フラスコに、イソプロピルアルコール25cc、PBZK30g(0.132モル)、オルト蟻酸メチルエステル17.2g(0.162モル)、モルホリン2.4ccを加え、80~90℃で7時間攪拌反応した。次にメタノール30ccを加え、還流下、30分攪拌し、約1時間かけて、35℃に冷却、同温度で2時間攪拌後、減圧濾過。メタノール70ccで洗浄。50℃で熱風乾燥し、7-ヒドロキシイソフラボン27.6g(収率87.9%、HPLC純度99.6%、7-メトキシイソフラボンの含有率0.2%)を得た。得られた7-ヒドロキシイソフラボンから7-イソプロボキシイソフラボンを合成したところ、HPLC純度99.95%だった。

【0012】実施例3

攪拌器、温度計、塩化カルシウム管、還流冷却器を備えた200ccの4口フラスコに、イソプロピルアルコール25cc、PBZK30g(0.132モル)、オルト蟻酸プロピルエステル30.8g(0.162モル)、モルホリン2.4ccを加え、80~90℃で7時間攪拌した。次にメタノール30ccを加え、還流下、30分攪拌し、約1時間かけて、40℃に冷却、同温度で2時間攪拌後、減圧濾過。メタノール70ccで洗浄。50℃で熱風乾燥し、7-ヒドロキシイソフラボン27.8g(収率88.5%、HPLC純度99.4%、7-プロボキシイソフラボンの含有率0.07%)を得た。

【0013】実施例4

オルト蟻酸エチルエステルを用いた7-ヒドロキシイソフラボンの製造

攪拌器、温度計、塩化カルシウム管、還流冷却器を備えた200ccの4口フラスコに、イソプロピルアルコール25cc、PBZK30g(0.132モル)、オルト蟻酸エチルエステル24g(0.162モル)、モルホリン2.4ccを加え、80~90℃で7時間攪拌した。次にメタノール30ccを加え、還流下、30分攪拌し、約1時間かけて、40℃に冷却、同温度で2時間攪拌後、減圧濾過。メタノール70ccで洗浄。50℃で熱風乾燥し、7-ヒドロキシイソフラボン27.6g(収率87.9%、HPLC純度99.6%、7-エトキシイソフラボンの含有率0.2%)を得た。

精製方法

攪拌器、温度計、還流冷却器を備えた300ccの4口フラスコに、この7-ヒドロキシイソフラボン27.6gと、166ccのメタノールを加え、還流下、1時間

攪拌後、1時間かけて、35℃に冷却、同温度で2時間攪拌後、減圧濾過、ケーキをメタノール50ccで洗浄した。50℃で熱風乾燥し、7-ヒドロキシソフラボン25.1g (精製収率91.0重量%、HPLC純度99.8%、7-エトキシソフラボンの含有率0.05重量%)を得た。

【0014】実施例5

実施例4において7-ヒドロキシソフラボンの製造に当たり、イソプロピルアルコールの代わりに、エタノール25cc用いた他は、実施例4と同様に反応、精製を行くと、収量、純度共に実施例4と同様な結果が得られる。

【0015】実施例6

実施例4において7-ヒドロキシソフラボンの製造に当たり、イソプロピルアルコールの代わりに、メタノール10ccとトルエン15ccの混合物を用いた他は、実施例4と同様に反応、精製を行くと、収量、純度共に

実施例4と同様な結果が得られる。

【0016】実施例7

オルト蟻酸エチルエステルを用いた7-ヒドロキシソフラボンの製造

攪拌器、温度計、塩化カルシウム管、還流冷却器を備えた200ccの4口フラスコに、イソプロピルアルコール8cc、PBZK30g (0.132モル)、オルト *

* 蟻酸エチル24g (0.162モル)、モルホリン17ccを加え、80~90℃で3.5時間攪拌した。生成したエタノールを留去しながら、反応温度を上げ、105℃に保ち、2時間反応、次に減圧にして、80~90℃で過剰のモルホリンを留去し、その後メタノール90ccを加え、還流下、30分攪拌し、約1時間かけて、40℃に冷却、同温度で2時間攪拌後、減圧濾過。メタノール70ccで洗浄。50℃で熱風乾燥し、7-ヒドロキシソフラボン27.6g (収率87.9%、HPLC純度99.6%、7-エトキシソフラボンの含有率0.2%)を得た。

精製方法

攪拌器、温度計、還流冷却器を備えた300ccの4口フラスコに、この7-ヒドロキシソフラボン27.6gと、166ccのメタノールを加え、還流下、1時間攪拌後、1時間かけて、40℃に冷却、同温度で2時間攪拌後、減圧濾過、ケーキをメタノール50ccで洗浄した。

7-ヒドロキシソフラボン25.1g (精製収率91.0重量%、HPLC純度99.8%、7-エトキシソフラボンの含有率0.05重量%)を得た。

【0017】

【発明の効果】高純度の7-ヒドロキシソフラボンを高収率で得ることの出来る製造法が確立された。